



TITLE:

# ウィルスー宿主データベースの開発とウィルスゲノムの多様性・系統解析( Abstract\_要旨 )

AUTHOR(S):

三原, 知子

---

CITATION:

三原, 知子. ウィルスー宿主データベースの開発とウィルスゲノムの多様性・系統解析. 京都大学, 2018, 博士(薬科学)

ISSUE DATE:

2018-09-25

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k21347>

RIGHT:

Mihara, T. et al. Linking virus genomes with host taxonomy. *Viruses* 8, 66, doi:10.3390/v8030066 (2016).; Poon, A. F. et al. Mapping the shapes of phylogenetic trees from human and zoonotic RNA viruses. *PLoS One* 8, e78122, doi:10.1371/journal.pone.0078122 (2013).; Adriaenssens, E. M. et al. A suggested new bacteriophage genus: "Viunaliavirus". *Arch. Virol.* 157, 2035-2046, doi:10.1007/s00705-012-1360-5 (2012).; Mihara, T. et al. A *Ralstonia solanacearum* phage RP15 is closely related to Viunaliaviruses and encodes 19 tRNA-related sequences. *Virol Rep* 6, 61-73, doi:10.1016/j.virep.2016.07.001 (2016).; Mihara, T. et al. Taxon Richness of "Megaviridae" Exceeds those of Bacteria and Archaea in the Ocean. *Microbes Environ.* 33, 162-171, doi:10.1264/jsme2.ME17203 (2018).; Murphy, F. The foundations of medical and veterinary virology: discoverers and discoveries, inventors and inventio ...

京都大学	博 士（ 薬科学 ）	氏 名	三原 知子
論文題目	ウイルスー宿主データベースの開発とウイルスゲノムの多様性・系統解析		
<p>（論文内容の要旨）</p> <p>ウイルスは感染症の原因として古くから医学分野で研究対象とされ、分子生物学の黎明期にはウイルスを用いた研究により遺伝学の基盤が築かれた。また、近年では新興ウイルスの出現や、新規医療技術開発への利用可能性から、ウイルスの研究は医薬学の広い分野で重要度を増している。さらに、病原体ウイルス以外にも多様なウイルスが環境中に存在し生態系に影響していることが明らかになりつつあり、医薬分野以外でもウイルスに対する関心が高まっている。</p> <p>ウイルスは宿主生物のエネルギー生産および転写・翻訳機構を利用して自己複製するため宿主依存性が細胞性生物に比べて高い。そのため、ウイルスゲノムは細胞ゲノムに比べて遺伝子構成が単純であり、ゲノム配列から解読できる情報がしばしばウイルスの本質を反映している。つまり、ウイルスを理解するうえで、「宿主情報」と「配列情報」が要であり、情報処理、つまりバイオインフォマティクスはウイルス研究において不可欠である。一方で、近年の配列情報の急速な蓄積はこれまでにない視点からのウイルス研究を可能とし、そうした状況に適合した手法開発が要求されるようになっている。本研究では、バイオインフォマティクスの手法開発として、ウイルスの「宿主情報」と「配列情報」を集約した新規データベースを構築する（第 2 章）とともに、ウイルスの宿主予測問題に新たなアプローチを提案し（第 2 章）、ウイルス多様性評価に用いられる希釈化曲線の差の検定に統計的手法を新たに導入した（第 3 章）。また、手法開発と並行して、メガウイルス科ウイルスのウイルスー超生物界横断的な比較メタゲノム解析（第 3 章）と、植物病原菌ファージ <math>\phi</math>RP15 のゲノム解析を行った（第 4 章）。本論文の第 1 章では、こうしたウイルス研究の背景とバイオインフォマティクスの役割を論じる。</p> <p>第 2 章では新規データベースの開発について述べる。次世代シーケンサーの出現により、多くのウイルスゲノム配列が以前より容易に決定できるようになり、ウイルスゲノムがデータベースに急速に蓄積されるようになった。しかし、ウイルスの理解に欠かせない宿主情報は、配列レポジトリの注釈や科学論文内などの大量のテキスト中に埋もれていた。一方、ウイルスゲノムの比較解析を宿主情報も含めて行うことで、様々な知見が得られることが示されてきた。そのため本研究では、ウイルスの宿主情報を様々なデータベースや文献等のリソースから抽出し新規データ</p>			

ベース（「ウイルスー宿主データベース」）に集約した。本データベースでは、宿主情報に米・国立生物工学情報センターが提供する分類識別子を併記することにより、宿主の分類群情報に関する曖昧さを排除し、計算機解析への親和性を高めた。さらに、本データベースを利用し、ウイルスゲノム配列の類似性に基づく宿主予測法を新規開発し、既存の手法と比べて高い再現率を得た。

第 3 章ではメガウイルス科の多様性解析について述べる。メガウイルス科ウイルスは海洋に豊富に存在する巨大ウイルスの一系統で、大きなウイルス粒子と細胞性生物特有の遺伝子を多くコードするゲノムを保持し、生物学の様々な分野で近年注目を集めている。本研究では、大規模な環境メタゲノムデータからメガウイルス科の多様性を定量的に評価し、細胞性生物の超生物界（ドメイン）の多様性と比較解析を行った。その結果、メガウイルス科の多様性は真正細菌や古細菌といった超生物界の多様性よりも高いことが示唆された。また、メガウイルス科の高い多様性が、宿主真核生物の多様な系統との共進化に由来しているとの可能性を示唆した。なお、本研究では、多様性解析でしばしば利用される希釈化曲線について、その差の統計的評価法にログランク検定を初めて導入した。

第 4 章では植物病原菌ラルストニア・ソラナケアルム（*Ralstonia solanacearum*）に感染する溶菌ファージ（ $\phi$ RP15）の配列解析について述べる。 $\phi$ RP15 と他のファージの遺伝子組成やゲノムを比較するとともに、分子系統解析とプロテオミックスリー解析という 2 種類の系統解析を行った。それにより、 $\phi$ RP15 は *Delftia phage*  $\phi$ W-14（属未定）に系統学的に最も近く、さらにアッカーマンウイルス科（*Ackermannviridae*）のウイルスと姉妹群を形成するという一貫した結果が得られ、これらのファージの進化的な関連が示唆された。これまでカウドウイルス目内に 20 株以上のラルストニアファージが報告されており、それらは 4 つの分類群に大きく分けられる。しかしアッカーマンウイルス科に属するラルストニアファージは知られておらず、本研究によりラルストニアファージに新たな系統が見出されたことになる。

(論文審査の結果の要旨)

本論文は、ウイルスゲノムデータを有効利用するために、申請者が独自開発したデータリソースとゲノム解析法に関する研究結果について記述したものである。同時に、実際のウイルスゲノム・メタゲノムデータに、新規開発法も含め様々なバイオインフォマティクス手法を利用して申請者が行った、独創的な研究について記述されている。

申請者は、まずウイルスの「ゲノム配列情報」と「宿主情報」を集約した新規データベース（ウイルスー宿主データベース：<https://www.genome.jp/virushostdb/>）を構築した。ウイルスゲノムを解析する時、ウイルスの宿主情報は欠かせない要素であるが、計算機で容易に利用できる形式で宿主情報を整理したデータリソースが不十分であったという背景に申請者は着目した。本データベースは、科学論文や様々なデータベースにしばしば自然言語で記載されているウイルスの宿主情報を、計算機可読な形式（分類群ID）を用いて整理することにより構築された。さらに、申請者は、ウイルスのゲノム配列からその宿主を予測する新規手法を提案した。本手法は、ゲノム類似性が高いウイルスは、系統的にも近縁であり、宿主も類縁である可能性が高いという観察事実に基づく新規手法である。既存の手法（ウイルスゲノムと宿主ゲノムの塩基組成類似性に基づく手法）に比べてより精度の高い手法であることが示されている。同時に、こうした計算手法の開発や宿主情報を含めたウイルスの比較ゲノム解析に、申請者が開発したウイルスー宿主データベースが効果的に利用できることを申請者は示している。

次に、申請者は、配列多様性解析に用いられる希釈化曲線の差の検定にログランク検定法を導入するという新規提案を行った。本検定を海洋メタゲノムに見出される大型ウイルスグループ（メガウイルス科）と原核生物の配列データの多様性比較に応用し、メガウイルス科が原核生物の多様性を上回る可能性が高いということを統計的に示した。ウイルスと細胞性生物の系統多様性比較を、同一のマーカー遺伝子を用いて行った研究例は少なく独自性の高い研究と言える。また、本研究結果は、メガウイルス科の研究を進める上で今後の基盤となる知見と言える。

申請者は、上述の研究に加えて、植物病原菌ラルストニア・ソラナケアルムに感染する溶菌ファージのゲノムのバイオインフォマティクス解析を行い、当該ファージの系統分類を明らかにすることに成功した。本研究によりラルストニアファージに新たな系統が見出されたことになる。

グローバル化に伴う人々の広域移動や環境変動にともなう生物の生息域の変化により、新型ウイルスの爆発的なアウトブレイクや人畜共通感染症が近年増加傾向にある。同時に、環境ウイルス研究からは、ウイルスが微生物生態系の一員として地球規模の物質循環にまで影響を及ぼしている様相が明かされつつある。そして、近年の配列解析技術の進歩に伴い、新規ウイルスゲノムが急速に蓄積し、ウイルスゲノムに関わる情報を整理し、様々な角度からウイルス研究を支援するデータリソースとバイオインフォマティクス解析手法の開発の重要度が増している。本論文に記述されている新規データリソースと解析手法は、今後のウイルスゲノム研究に重要な役割を果たすものと考えられる。

よって、本論文は博士（薬科学）の学位論文として価値あるものと認める。また、平成30年8月30日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。

要旨公表可能日：                      年              月              日以降